



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 115282322 A

(43) 申请公布日 2022.11.04

(21) 申请号 202210886534.3

(22) 申请日 2022.07.26

(71) 申请人 杭州旻顺医疗科技有限公司

地址 310000 浙江省杭州市滨江区西兴街
道庙后王路357号2幢110室

(72) 发明人 马亚丹 潘杰

(74) 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公
司 31100

专利代理师 张睿

(51) Int. Cl.

A61L 24/08 (2006.01)

A61L 24/04 (2006.01)

A61L 24/00 (2006.01)

权利要求书1页 说明书7页 附图3页

(54) 发明名称

一种栓塞微球及其制备方法和用途

(57) 摘要

本发明公开一种栓塞微球及其制备方法和用途。所述栓塞微球具有核壳双层结构,外壳基质含有生物相容性高分子材料,内壳基质含有单体交联体。

1. 一种栓塞微球,其特征在于,具有核壳双层结构,外壳基质含有生物相容性高分子材料,内壳基质含有单体交联体。
2. 如权利要求1所述的栓塞微球,其特征在于,所述微球直径为40-1000 μm 。
3. 如权利要求1所述的栓塞微球,其特征在于,所述微球表面光滑、粒径均匀。
4. 如权利要求1所述的栓塞微球,其特征在于,所述微球所载药物没有突释现象。
5. 如权利要求1所述的栓塞微球,其特征在于,所述微球压缩变形率达50%以上,去压后可快速回复原状且无任何破损。
6. 如权利要求1-5任一项所述的栓塞微球,其特征在于,所述生物相容性高分子材料包括壳聚糖、聚氨酯、聚乙烯醇、聚乙二醇、聚乳酸、或其混合;和/或所述单体包括水杨酸、半胱氨酸、丙烯酰胺基丙磺酸钠、和巯基PEG丙烯酰胺。
7. 一种如权利要求1-6任一项所述的栓塞微球的制备方法,其特征在于,所述方法包括步骤:
 - (1) 使生物相容性高分子材料、单体和交联剂混合形成均相液;
 - (2) 使表面活性剂和油性溶剂混合形成油相溶剂;
 - (3) 将均相液和油相溶剂混合形成微球;
 - (4) 使微球发生交联得到如权利要求1-6任一项所述的栓塞微球。
8. 如权利要求7所述的制备方法,其特征在于,所述生物相容性高分子材料、单体和交联剂的重量比为1-20:50-250:0.2-4。
9. 如权利要求7所述的制备方法,其特征在于,步骤(1)中采用超声分散30分钟以上形成均相液。
10. 一种如权利要求1-6任一项所述的栓塞微球在制备介入栓塞材料中的应用。

一种栓塞微球及其制备方法和用途

技术领域

[0001] 本发明涉及医用高分子材料技术领域。更具体地涉及一种双层结构且可载药的栓塞微球及其制备方法和用途。

背景技术

[0002] 经导管动脉化疗栓塞术(TACE)是运用微导管系统将栓塞材料经动脉或静脉,缓慢输送至病灶位置,使供血血管发生闭塞,中断血供,达到控制出血、治疗肿瘤和血管性病变等临床目的。近年来,微球作为栓塞材料,成为一种发展迅速、用途广泛的新型材料,一方面进行负载肿瘤化疗药、麻醉药等药物的缓释和控释,另一方面可用作蛋白、多肽及疫苗等大分子药物的载体也越来越受到重视。因此进一步开发多功能化微球材料,对于在介入治疗的临床应用上具有重要意义。

[0003] CN105193735A、CN103977458B等专利属于传统微球,包含聚乙烯醇栓塞微球、白芨微球、聚乳酸微球、白蛋白微球等,该系列微球属于单层微球,可通过静电相互作用、大孔吸附、溶胀吸附等作用机理,将药物加载微球内部与表面,但对于该类单层微球存在突释现象,使药物在病灶处药物浓度局部过高,造成药物毒理性等缺点。随着科学技术的发展,双层微球作为一种新型微球,适应于对药物的缓释和控释给药系统要求,克服传统单层微球的一些缺点,更符合靶向器官对药物的需求。双层微球制备方法主要有两种,(1)一是乳化合聚合法通过制备聚合物种子乳液,再加入混合单体、交联剂等引发反应,经过聚电解质进行层层自组装,发生聚合反应,形成核壳结构。该方法引入前驱体和电解质,使残留量增大,大大增加生物风险。(2)另一种方法采用复乳液干燥法,将两种高分子材料分别溶解,药物加入其中,通过机械搅拌或者微流控等物理方法,产生相分离,使其中一种聚合物材料均匀涂层在另一种高分子材料上形成双层微球。该工艺需要长时间搅拌或升温等流程,操作流程繁琐,同时需要将药物预包埋,存在药械结合所带来的药物失效、聚合物材质不稳定、毒理学物质较多等不确定因素。

[0004] 因此,本领域迫切需要提供一种能够克服上述技术缺陷,可负载多种药物且可控缓释的新型栓塞微球及其制备方法。

发明内容

[0005] 本发明旨在提供双层结构栓塞微球。

[0006] 在本发明的第一方面,提供一种栓塞微球,具有核壳双层结构,外壳基质含有生物相容性高分子材料,内壳基质含有单体交联体。

[0007] 在另一实施方式中,所述微球直径为40-1000 μm 。

[0008] 在本发明的一种实施方式中,可分筛获得40-100 μm 、100-300 μm 、300-500 μm 、500-700 μm 等目标规格的栓塞微球。

[0009] 在另一实施方式中,所述微球表面光滑、粒径均匀。

[0010] 在另一实施方式中,所述微球所载药物没有突释现象。

[0011] 在另一实施方式中,所述微球压缩变形率达50%以上,去压后可快速回复原状且无任何破损。

[0012] 在另一实施方式中,所述生物相容性高分子材料包括壳聚糖、聚氨酯、聚乙烯醇、聚乙二醇、聚乳酸、或其混合;和/或所述单体包括水杨酸、半胱氨酸、丙烯酰胺基丙磺酸钠、和巯基PEG丙烯酰胺。

[0013] 在本发明的第二方面,提供一种如上所述的本发明提供的栓塞微球的制备方法,所述方法包括步骤:

[0014] (1) 使生物相容性高分子材料、单体和交联剂混合形成均相液;

[0015] (2) 使表面活性剂和油性溶剂混合形成油相溶剂;

[0016] (3) 将均相液和油相溶剂混合形成微球;和

[0017] (4) 使微球发生交联得到如上所述的本发明提供的栓塞微球。

[0018] 在另一实施方式中,所述生物相容性高分子材料、单体和交联剂的重量比为1-20:50-250:0.2-4。

[0019] 在另一实施方式中,所述反应体系中,表面活性剂和油性溶剂的重量比为0.1-10:50-500。

[0020] 在另一实施方式中,步骤(1)中采用超声分散30分钟以上形成均相液。

[0021] 在另一实施方式中,所述微球生产工艺参数,步骤(3)在剪切力作用下形成微球,转速100-400转/分钟。

[0022] 在本发明的第三方面,提供一种如上所述的本发明提供的栓塞微球在制备介入栓塞材料中的应用。

[0023] 据此,本发明提供了一种可负载多种药物且可控缓释的新型栓塞微球及其制备方法。

附图说明

[0024] 图1是本发明提供的栓塞微球双层结构示意图。

[0025] 图2是本发明提供的栓塞微球原理结构示意图。

[0026] 图3显示本发明提供的栓塞微球的压缩形变测试结果。

[0027] 图4显示本发明提供100-300 μm 粒径规格的微球。

[0028] 图5是本发明提供的栓塞微球载药释放曲线图。

[0029] 图6显示实施例5提供的非双层结构微球表面状况。

具体实施方式

[0030] 发明人在研究中意外发现一种单体平衡溶胀方法,该方法外壳基质选择亲水性的高分子材料且有反应位点,内壳基质选择靶向位点结构的亲水性单体,由于外壳基质的相邻点间的分子链较长,具有相当的柔顺性,小分子单体可钻到大分子网格中,一旦加入引发剂,单体开始交联,形成化学键,使聚合物网格扩展溶胀,待交联到一定程度,这种外壳基质的分子量和交联度达到平衡状态,从而获得本发明提供的栓塞微球。在此基础上,完成了本发明。

[0031] 具体地,本发明提供一种栓塞微球,具有高分子材料包埋单体的双层结构,含有优

异生物相容性的高分子材料作为双层结构的外壳基质,含有特异识别性的单体作为内壳基质。所述微球粒径为40-1000 μm ,且粒径范围可控,例如但不限于,40-100 μm 、100-300 μm 、300-500 μm 、500-700 μm 、700-1000 μm 等。所述微球表面光滑,并具有优异的弹性性能,可被压缩形变50%后不破碎。

[0032] 所述外壳基质所含的优异生物相容性的高分子材料可以选自壳聚糖、聚氨酯、聚乙烯醇、聚乙二醇、聚乳酸等亲水性高分子材料。

[0033] 所述内壳基质所含的单体为具有靶向位点结构的亲水性单体,可与药物进行特异性吸附,选自含有巯基、氨基、磺酸根等带电荷的基团,优选自水杨酸、半胱氨酸、丙烯酰胺基丙磺酸钠、巯基PEG丙烯酰胺等特异性单体。

[0034] 所述外壳基质通过大分子间氢键、范德华力等弱作用力进行成形;所述内壳基质通过化学共价键进行交联聚合。

[0035] 所述外壳与内壳基质的连接处通过大分子长链与小分子单体经过相互贯穿,进行组装。参见图2的示意。

[0036] 本发明提供的栓塞微球的制备方法包括步骤:

[0037] 第一步,使高分子材料、单体和交联剂混合、分散形成均相液;

[0038] 第二步,使表面活性剂和油性溶剂混合形成油相溶剂;

[0039] 第三步,使均相液和油相溶剂经过悬浮聚合形成微球形状物;

[0040] 第四步,使微球形状物发生交联得到本发明提供的栓塞微球。

[0041] 上述第一步和第二步的顺序可以互换或同时分别进行。

[0042] 上述第一步中使用的高分子材料、单体和交联剂的重量比1-20:50-250:0.2-4;优选为2-10:50-150:0.8-2。

[0043] 如果单体的比例超出范围,制备的微球变硬,压缩形变不合格、超过50%出现易碎现象。如果单体的比例低于范围,制备的微球变软、会有粘连,压缩后不会恢复形状。

[0044] 上述第一步中所述分散可采用超声分散,在本发明的一种实施方式中,超声分散30-120分钟。

[0045] 在本发明的一种实施方式中,上述第一步将高分子材料、单体、交联剂按照重量比1-20:50-250:0.2-4比例投料,搅拌均匀,再经过80Hz超声分散30分钟以上,例如但不限于,30-90分钟,60-120分钟等,形成均相液。

[0046] 在本发明的一种实施方式中,上述第一步使用的高分子材料为生物相容性高分子材料,包括壳聚糖、聚氨酯、聚乙烯醇、聚乙二醇、聚乳酸、或其混合;优选聚乙烯醇、聚乙二醇。

[0047] 在本发明的一种实施方式中,上述第一步使用的单体为具有靶向位点结构的亲水性单体,包括水杨酸、半胱氨酸、丙烯酰胺基丙磺酸钠、和巯基PEG丙烯酰胺;优选丙烯酰胺基丙磺酸钠、巯基PEG丙烯酰胺。

[0048] 在本发明的一种实施方式中,上述第一步使用的交联剂包括EDC/NHS、N,N-亚甲基双丙烯酰胺、过硫酸铵/亚硫酸氢钠、硫酸铵/四甲基乙二胺等。

[0049] 上述第二步中使用的表面活性剂和油性溶剂的重量比为0.1-10:50-500;优选为1-5:50-200。

[0050] 表面活性剂可以将水相微球呈圆形成状态,且让微球之间不产生融合、团聚。

[0051] 上述第二步可以采用本领域常规的方法使表面活性剂和油性溶剂混合均匀,例如但不限于,搅拌、振荡、超声等方式。

[0052] 在本发明的一种实施方式中,上述第二步将表面活性剂、油性溶剂按照0.1-10:50-500比例投料,搅拌均匀,得到油相溶剂。

[0053] 在本发明的一种实施方式中,上述第二步使用的表面活性剂包括吐温-80、纤维素的表面活性剂;优选醋酸丁酸纤维素、吐温80。

[0054] 在本发明的一种实施方式中,上述第二步使用的油性溶剂包括液体石蜡、植物油、乙酸乙酯、或其混合等;优选易挥发的乙酸乙酯。

[0055] 在本发明的一种实施方式中,上述第三步将均相液缓慢滴入油相溶剂中,转速100-400转/分钟,在剪切力作用下,形成微球形状物。

[0056] 转速会影响微球粒径分布,微球的粒径依靠机械搅拌的剪切力,转速越大,剪切力越大,微球越小,但是因为是物理剪切作用,在同一批次生产条件下,会产生从40-1000 μm 各个大小的微球,再经过筛网分筛,获得目标粒径微球。根据粒径需求,可以选择合适的转速,获得产量最高的比例。

[0057] 上述第四步可以采用本领域常规的方法使交联发生,例如但不限于,UV光照、加热等交联方式。

[0058] 在本发明的一种实施方式中,上述第四步在使微球形状物发生交联后,形成固体粉末状微球,再经过水溶液进行后处理得到本发明提供的栓塞微球;所述后处理可以使本领域常规的,例如但不限于,干燥、分筛、清洗、灭菌等生产工序。

[0059] 本发明提供的制备方法使获得的栓塞微球的直径可控,如可获得目标直径为40-100 μm 、100-300 μm 、300-500 μm 、500-700 μm 、700-1000 μm 等各种规格的栓塞微球,得以充分满足临床需求。

[0060] 在微球合成过程中,微球的粒径是从40-1000 μm 都有分布,并不是单一的粒径分布,为了获得40-100 μm 、100-300 μm 、300-500 μm 、500-700 μm 、700-1000 μm 等粒径的微球,可通过分筛的方式完成目标微球的筛选,例如但不限于,使用不同大小的筛网网孔分筛出不同粒径的微球。如图4所示,通过筛网分筛出目标粒径规格为100-300 μm 微球。

[0061] 本发明提供的栓塞微球由特异性单体与外层高分子材料组成,单体含有巯基、氨基、磺酸根等带电荷的基团,实现对肿瘤、化疗药物的特异性吸附,同时在外层高分子介质的缓冲条件下,一方面提高器械的生物安全性,另一方面可实现药物的缓释。所载药物包括但不限于,阿霉素、表阿霉素、雷帕霉素、伊利替康等化疗药物。

[0062] 本发明提供的栓塞微球所载药物没有突释现象,可以稳态释放,在本发明的一种实施方式中,体外药物释放试验显示开始1小时内体外释放量约5%,6-72小时中体外释放速率约在35-45%。

[0063] 本发明提供的栓塞微球可大大提高载药量。目前根据临床使用为25mg阿霉素/g微球,本发明提供的双层结构微球的载药量为45mg阿霉素/g微球,其载药量能够达到临床最大需求量,能充分满足市场需求。

[0064] 本发明提供的栓塞微球经过导管输送后不破碎,符合临床需求。

[0065] 本发明提供的栓塞微球还可以用于高分子材料合成、植入器械。

[0066] 如本发明所用,微球的“粒径”或“直径”可以互换使用,都是指微球大小,例如但不

限于,采用显微镜的标尺进行测量微球直径,得到的数值称呼为粒径。

[0067] 虽然用以界定本发明较广范围的数值范围与参数皆是约略的数值,此处已尽可能精确地呈现具体实施例中的相关数值。然而,任何数值本质上不可避免地含有因个别测试方法所致的标准偏差。在此处,“约”通常是指实际数值在一特定数值或范围的正负10%、5%、1%或0.5%之内。或者是,“约”一词代表实际数值落在平均值的可接受标准误差之内,视本领域技术人员的考虑而定。除了实验例之外,或除非另有明确的说明,当可理解此处所用的所有范围、数量、数值与百分比(例如用以描述材料用量、时间长短、温度、操作条件、数量比例及其它相似者)均经过“约”的修饰。因此,除非另有相反的说明,本说明书与附随权利要求书所揭示的数值参数皆为约略的数值,且可视需求而更动。至少应将这些数值参数理解为所指出的有效位数与套用一般进位法所得到的数值。

[0068] 在本文中,所有以数值范围或百分比范围形式界定的特征,如数值、数量、含量与浓度仅是为了简洁及方便。据此,数值范围或百分比范围的描述应视为已涵盖且具体公开所有可能的次级范围及范围内的个别数值(包括整数与分数)。

[0069] 除非本说明书另有定义,此处所用的科学与技术词汇的含义与本领域技术人员所理解与惯用的意义相同。此外,在不和上下文冲突的情形下,本说明书所用的单数名词涵盖该名词的复数型;而所用的复数名词时亦涵盖该名词的单数型。

[0070] 为使本领域技术人员可了解本发明的特点及效果,以下谨就说明书及权利要求书中提及的术语及用语进行一般性的说明及定义。除非另有指明,否则文中使用的所有技术及科学上的字词,均为本领域技术人员对于本发明所了解的通常意义,当有冲突情形时,应以本说明书的定义为准。

[0071] 本文描述和公开的理论或机制,无论是对或错,均不应以任何方式限制本发明的范围,即本发明内容可以在不为任何特定的理论或机制所限制的情况下实施。

[0072] 本发明提到的上述特征,或实施例提到的特征可以任意组合。本案说明书所揭示的所有特征可与任何组合物形式并用,只要这些特征的组合不存在矛盾,所有可能的组合都应当认为是本说明书记载的范围。说明书中所揭示的各个特征,可以任何可提供相同、均等或相似目的的替代性特征取代。因此除有特别说明,所揭示的特征仅为均等或相似特征的一般性例子。

[0073] 本发明的主要优点在于:

[0074] 1、本发明提供的栓塞微球具有粒径可控,分散均匀,药物稳定吸附、以适当速率释放等优点。

[0075] 2、本发明采用单体平衡溶胀法,将聚合物高分子材料与单体经过相互贯穿、分散溶胀后聚合,最终实现一步法制备出双层结构微球,其工艺合成方法简单、制备的微球性能稳定且具有良好的生物相容性。在聚合物材料的pH、离子缓冲交换条件下,实现药物稳定吸附与适当速率释放,大大提高载药微球的临床应用点,对于推动高分子材料合成、植入器械、临床应用等领域具有重要意义。

[0076] 下面结合具体实施例,进一步阐述本发明。应理解,这些实施例仅用于说明本发明而不适用于限制本发明的范围。下列实施例中未注明具体条件的实验方法,通常按照常规条件或按照制造厂商所建议的条件。除非另外说明,否则所有的百分数、比率、比例、或份数按重量计。本发明中的重量体积百分比中的单位是本领域技术人员所熟知的,例如是指指在100

毫升的溶液中溶质的重量(克)。除非另行定义,文中所使用的所有专业与科学用语与本领域熟练人员所熟悉的意义相同。此外,任何与所记载内容相似或均等的方法及材料皆可应用于本发明方法中。文中所述的较佳实施方法与材料仅作示范之用。

[0077] 实施例1

[0078] 双层结构微球合成

[0079] 搭建烧瓶、冷凝管等装置。配置油相,量取800mL液体石蜡至四口烧瓶,开动搅拌,转速200r/min,再加入5mL吐温的乳化剂,搅拌均匀。再称量5g壳聚糖、80g水杨酸、0.5g交联剂EDC/NHS于烧杯中,搅拌30min,再超声1h,分散均匀,形成均相液。最后采用注射器模式,将水相均相液滴入油溶性体系中,转速保持200r/min,滴加时间20min,开始升温至36℃,反应24h,经过洗涤、分筛后主要获得粒径500-600μm微球,外观呈圆形且分散相良好,未粘连。

[0080] 实施例2

[0081] 双层结构微球合成

[0082] 搭建烧瓶、冷凝管、惰性气体等装置。配置油相,量取1000mL乙酸乙酯至四口烧瓶,开动搅拌,转速300r/min,再加入5mL吐温的乳化剂,搅拌均匀。再称量10g聚乙二醇、40g巯基PEG丙烯酸胺、0.5g过硫酸铵/N,N-亚甲基双丙烯酰胺的交联剂于烧杯中,搅拌60min,再超声2h,分散均匀,形成均相液。最后采用注射器模式,将水相均相液滴入油溶性体系中,转速保持300r/min,滴加时间20min,开始升温至75℃,反应6h,经过洗涤、分筛后主要制备和获得100-300μm粒径微球,外观呈圆形且分散相良好,未粘连。

[0083] 实施例3

[0084] 双层结构微球合成

[0085] 搭建烧瓶、冷凝管、温度计等装置。配置油相,量取1000mL乙酸乙酯至四口烧瓶,开动搅拌,转速400r/min,再加入5mL醋酸丁酸纤维素的表面活性剂,搅拌均匀。再称量10g聚氨酯、25g丙烯酰胺基丙磺酸钠、0.75g N,N-亚甲基双丙烯酰胺的交联剂于含50mL水的烧杯中,搅拌60min,再经过超声3h,分散均匀,形成均相液。最后采用滴加模式,将水相均相液缓慢滴入油溶性体系中,转速保持300r/min,滴加时间20min,开始升温至65℃,反应4h,经过洗涤、分筛后,制备出微球粒径100-300μm,外观呈圆形且分散相良好,未粘连。

[0086] 实施例4

[0087] 压缩形变测试

[0088] 利用物性测试仪设备TA.XT.plus C质构仪系统对实施例3筛选获得的100-300μm微球的力学性能进行测试。

[0089] 测试条件:设置感应力10g、8mm探头、选择压缩速度0.2mm/s、压缩形变80%,保持时间10s,返回速度0.2mm/s。

[0090] 测试结果如图3。

[0091] 结果表明,压缩形变50%微球未破碎,且力学曲线平滑,未出现阶段波动,证明其优异的可压缩性。

[0092] 实施例5

[0093] 搭建烧瓶、冷凝管、温度计等装置。配置油相,量取1000mL乙酸乙酯至四口烧瓶,开动搅拌,转速400r/min,再加入5mL醋酸丁酸纤维素的表面活性剂,搅拌均匀。再称量10g聚氨酯、25g丙烯酰胺基丙磺酸钠、0.75g N,N-亚甲基双丙烯酰胺的交联剂于含50mL水的烧杯

中,搅拌60min,不采用超声方式,即完成均相液。最后采用滴加模式,将水相均相液缓慢滴入油溶性体系中,转速保持300r/min,滴加时间20min,开始升温至65℃,反应4h,经过洗涤、分筛后,制备出微球粒径100-300μm,外观呈圆形,但是非双层结构微球、且表面可以看出有小颗粒,不光滑。

[0094] 结果表明,无超声分散条件下制备微球,制备的微球非双层结构、且表面不光滑,有残留的单体块状现象。参见图6。

[0095] 实施例6

[0096] 载药性能测试

[0097] 以实施例3制备的100-300μm微球测试其药物释放速率,同时采购市场上聚乙烯醇栓塞微球(CalliSpheres,100-300μm)为对照品。

[0098] 将1g微球与45mg阿霉素药物摇匀吸附,然后在锥形瓶中加入100mLpH=7.4的PBS磷酸盐缓冲液作为模拟体外释放,分别测试1h、6h、24h、48h、72h药物浓度,测试结果参见附图5。

[0099] 测试结果为1h药物释放比例为5%,6h释放率为10%,24h释放率为17%,48h药物释放率26%,72h药物释放率为36%。

[0100] 图5数据表明,竞品微球在1h出现快速释放现象,且在6h时刻达到顶峰,后续平稳,证明其药物释放快速。而本发明提供的双层载药微球在1h模拟体系中,药物开始缓慢释放,曲线比较平稳,未出现突释现象,随着时间推移,在6-72h之间以稳定释放速率进行释放,显示外壳高分子材料具有良好的缓冲能力,双层微球具备稳定的药物缓控能力。

[0101] 以上所述仅为本发明的较佳实施例而已,并非用以限定本发明的实质技术内容范围,本发明的实质技术内容是广义地定义于申请的权利要求范围中,任何他人完成的技术实体或方法,若是与申请的权利要求范围所定义的完全相同,也或是一种等效的变更,均将被视为涵盖于该权利要求范围之中。

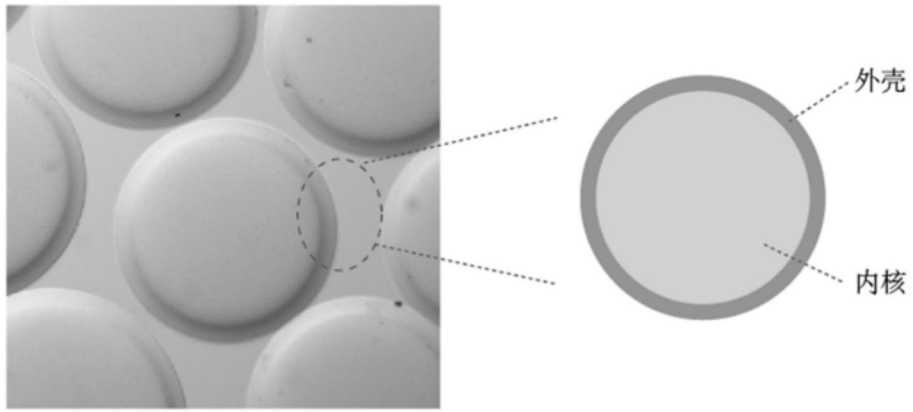


图1

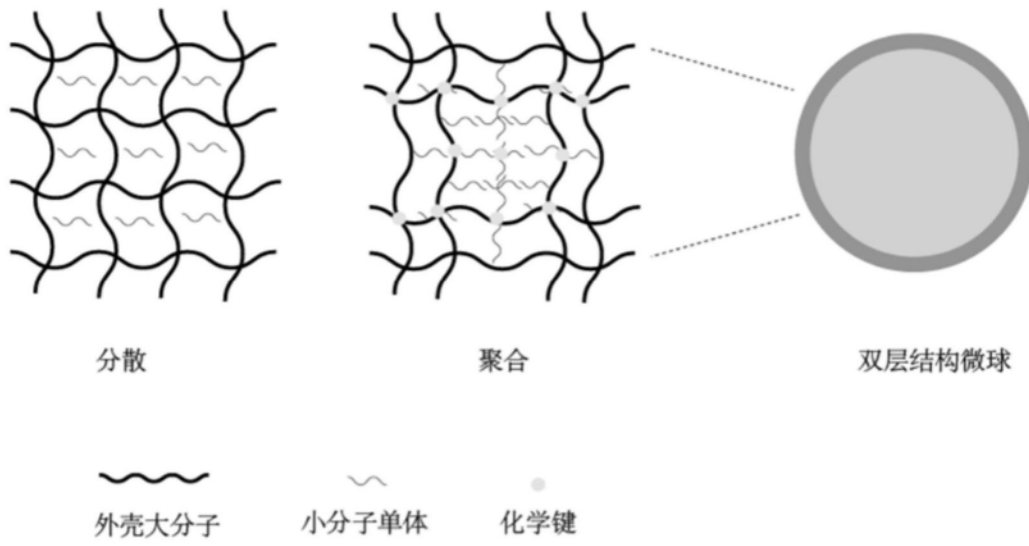


图2

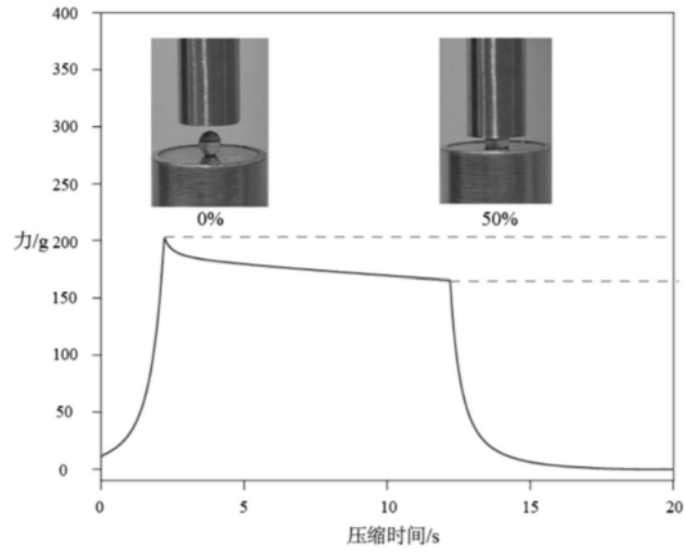


图3

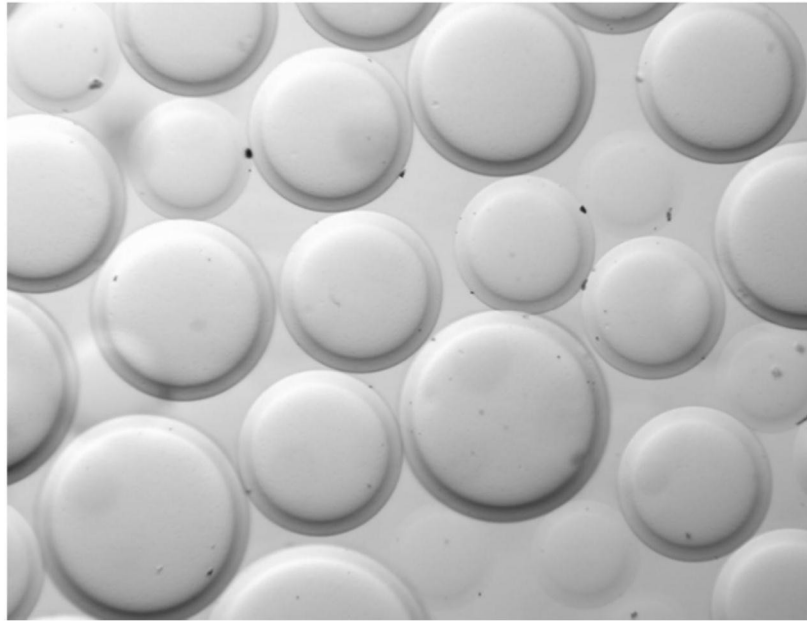


图4

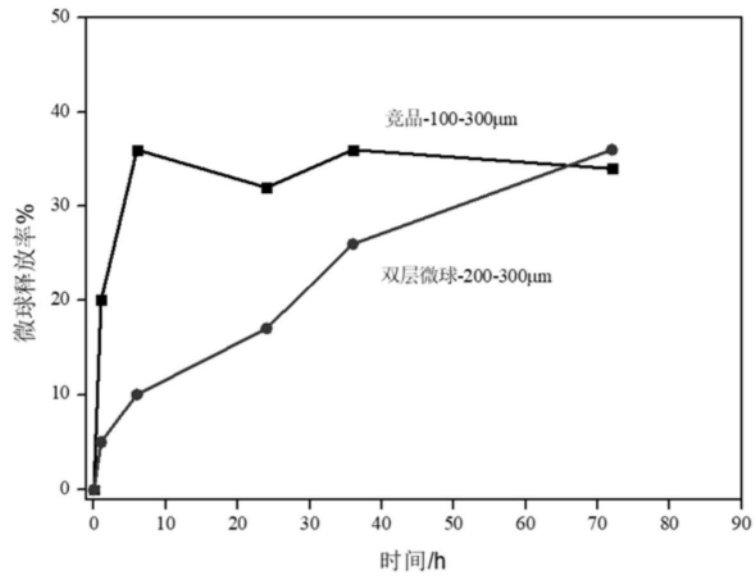


图5

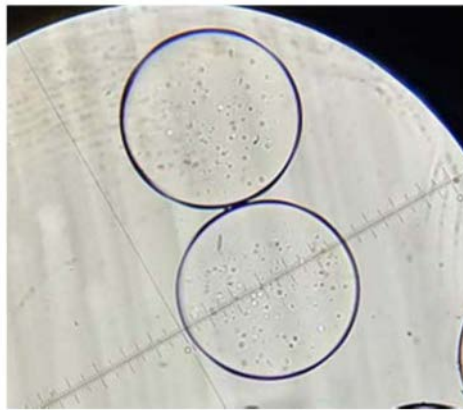


图6